

## 스텐트 미만성 내 재협착 병변에 대한 Rhenium-188를 이용한 방사선 치료후 스텐트 인접 분절의 혈관내 초음파 분석

청주성모병원 내과,<sup>1</sup> 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실,<sup>2</sup> 핵의학과교실<sup>3</sup>

양용모<sup>1</sup> · 홍명기<sup>2</sup> · 박성욱<sup>2</sup> · 문대혁<sup>3</sup> · 오승준<sup>3</sup> · 이철환<sup>2</sup> · 김영학<sup>2</sup>  
이재환<sup>2</sup> · 송종민<sup>2</sup> · 강덕현<sup>2</sup> · 송재관<sup>2</sup> · 김재중<sup>2</sup> · 박승정<sup>2</sup>

### Intravascular Ultrasound Analysis of Nonstented Adjacent Segments in Diffuse In-stent Restenosis Treated with Radiation Therapy with a Rhenium-188-Filled Balloon

Yong-Mo Yang, MD<sup>1</sup>, Myeong-Ki Hong, MD<sup>2</sup>, Seong-Wook Park, MD<sup>2</sup>,  
Dae-Hyuk Moon, MD<sup>3</sup>, Seung-Jun Oh, PhD<sup>3</sup>, Cheol Whan Lee, MD<sup>2</sup>,  
Young-Hak Kim, MD<sup>2</sup>, Jae-Whan Lee, MD<sup>2</sup>, Jong-Min Song, MD<sup>2</sup>,  
Duk-Hyun Kang, MD<sup>2</sup>, Jae-Kwan Song, MD<sup>2</sup>,  
Jae-Joong Kim, MD<sup>2</sup> and Seung-Jung Park, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Cheong Ju St. Mary's Hospital, Cheongju, <sup>2</sup>Department of Medicine and  
<sup>3</sup>Nuclear Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives** : Intracoronary stenting now constitute the majority of coronary interventions, and subsequently in-stent restenosis has become a significant clinical problem. Recently, several studies on intracoronary radiation therapy, in patients with in-stent restenosis, have demonstrated a reduction in binary angiographic restenosis and target lesion revascularization compared with control groups. The effects of  $\beta$ -radiation therapy on non-stented adjacent segments in in-stent restenosis have not been sufficiently evaluated.  $\beta$ -radiation therapy for in-stent restenosis was performed with a <sup>188</sup>Re-MAG<sub>3</sub> filled balloon. **Subjects and Methods** : We evaluated, and compared, the effects of  $\beta$ -radiation therapy on non-stented adjacent segments, in in-stent restenosis, by intravascular ultrasound (IVUS) analysis, between 50 patients who received radiation therapy and 9 controls. The changes ( $\Delta$  : follow-up - post-intervention) of the external elastic membrane (EEM), the lumen and other IVUS variables, were compared between the segments having received radiation therapy and those in the controls. **Results** : Significant differences were found between the 2 groups, and were as follows : the  $\Delta$  EEM and  $\Delta$  lumen areas were 0.3 mm<sup>2</sup> and -1.0 mm<sup>2</sup>, (p=0.005) and 0.2 mm<sup>2</sup> and -1.3 mm<sup>2</sup>, (p<0.001) in those radiated and the controls, respectively. **Conclusion** : In conclusion, compared with the changes on the vessel shrinkage of the control group, there was significant vessel enlargement in the non-stented adjacent segments having received radiation therapy. (Korean Circulation J 2003;33(3):176-182)

**KEY WORDS** : Intravascular ultrasonography ; Stents ; Coronary arteriosclerosis ; Brachytherapy.

논문접수일 : 2002년 12월 13일

심사완료일 : 2003년 1월 23일

교신저자 : 박승정, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

전화 : (02) 3010-4812 · 전송 : (02) 475-6898 · E-mail : sjpark@amc.seoul.kr

## 서론

관상동맥 내의 스텐트 기술은 많은 연구에서 풍선확장술이나 다른 새로운 기술 방법에 비해 기술 합병증과 재협착을 감소시켰다고 보고하고 있다. 한편, 스텐트 기술이 관상동맥 중재기술의 대부분을 차지하게 되면서 스텐트 내 재협착이 새로운 중요한 임상적 문제가 되고 있다. 스텐트 내 재협착의 가장 주요한 기전은 스텐트 내 신내막(neointimal) 조직의 증식으로 알려져 있다.<sup>4)5)</sup> 최근 몇몇 연구에서는 관동맥 내 근접 방사선 치료가 스텐트 내 재협착 병변의 재협착률과 표적병변 재관류율을 감소시킨다고 보고하고 있다.<sup>6)7)</sup> 따라서, 본 연구의 목적은 미만성 스텐트 내 재협착 병변에 대한 베타-방사선 치료 후 스텐트 변연부로부터 5 mm 이내의 연속된 분절에서의 혈관 변화를 알아보기 위하여 기술 후와 추적 관찰시 시행된 혈관내 초음파를 이용하여 결과를 분석하였다.

## 대상 및 방법

미만성 스텐트 내 재협착(병변길이 >10 mm, 내경협착 >50%)으로 회전 죽상반절제술(rotational atherectomy) 후 <sup>188</sup>Re-MAC<sub>3</sub>가 채워진 풍선도자로 베타( $\beta$ )-방사선 치료를 시행 받은 50명의 환자를 대상으로 하였다(남자 42명, 평균연령 55.7 $\pm$ 9.0세).<sup>8)</sup> 대상 환자들은 모두 객관적인 심근 허혈의 증거가 있으며, 방사선 치료에 대해 동의하였고, 협심증을 동반한 관상동맥의 미만성 스텐트 내 재협착이 있는 환자들로 구성되었다. 72시간내의 급성 심근경색증 환자, 신기능 저하(혈청 크레아티닌 >3.0 mg/dL) 환자, 임신부, 항혈소판제에 부적응증을 갖고 있는 환자 및 기대 생존기간이 2년 이내 이하인 심각한 동반 질환이 있는 환자는 연구대상에서 제외되었다. 같은 연구 기간동안 방사선 치료에 동의하지 않은 9명의 환자는 미만성 스텐트 내 재협착 병변을 회전 죽상반절제술과 관상동맥 풍선성형술로 치료하였으며 대조군으로 포함시켰다. 본 연구는 병원 내 임상 윤리위원회의 승인을 받은 후 시행되었다.

방사선 치료는 이전 연구에서 기술한 방법과 동일한 방법으로 시행하였다.<sup>8)</sup> 방사선 방출 장치는 <sup>188</sup>Re-MAC<sub>3</sub>가 채워진 관상동맥 풍선도자를 이용하였으며 액상 <sup>188</sup>Re

은 188W/188Re 발생기로부터 2.12 MeV의 최대 에너지를 갖는 고에너지 베타-방사체(emitter)로 제조하였다(Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, USA). 방사선 조사 시간은 풍선/동맥 경계면으로부터 혈관벽내 1.0 mm 깊이에 15 Gy가 조사되는 것으로 계산되었다.<sup>8)</sup>

기술 2일 전부터 모든 환자에게 아스피린 하루 200 mg, ticlopidine 하루 500 mg, 및 cilostazol 하루 200 mg을 투약하였다. Ticlopidine은 기술 후 1개월 동안 투여하였으며 아스피린과 cilostazol은 방사선 조사 후 6개월이상 투여하였다. 회전 죽상반절제술은 부가적인 손상을 피하기 위해 병변 내에만 매우 주의 깊게 시행되었다. 회전 죽상반절제술과 관상동맥 풍선성형술은 최적의 관동맥조영술상 결과를 얻도록 시행되었다(내경협착 <20%). 방사선 조사는 일반적으로 중재기술에 사용되는 풍선도자를 사용하였으며 근위부와 원위부의 손상 받지 않은 변연부 5 mm이내를 포함하였다. 분할조사(fractionation)는 심한 협심증이나 의미 있는 혈액학적 변화가 있는 환자에서 시행되었다. 추가적인 관상동맥 내 스텐트 기술은 시행하지 않았다.

중재기술 후와 추적기간 중에 동일한 방법으로 혈관내 초음파를 시행하였다. 혈관내 초음파 시행 전에 관상동맥 내에 0.2 mg의 니트로글리세린(nitroglycerin)을 투여하였고 초음파 도자를 병변 부위보다 10 mm 원위부에 정확히 위치시키고 관상동맥 기시부까지 영상을 얻었다. 순차적 영상을 얻기 위해 혈관내 초음파 시스템(Boston Scientific Corporation/Cradiovascular Imaging System, Inc. San Jose, CA)을 0.5 mm/초의 속도로 자동 후진 시키면서 연속적인 영상을 얻었다. 혈관내 초음파 영상은 off-line 분석을 위하여 1/2-in high-resolution s-VHS tape에 녹화하였다. 혈관내 초음파 영상은 중재기술의 마지막 단계에서 시행하였으며 추적 관찰시 혈관내 초음파 검사는 다음 중재기술 전에 시행되었다.

관동맥조영술은 0.2 mg의 니트로글리세린을 관상동맥 내에 주입한 후 시행되었다. On-line QCA 시스템(ANCOR V2.0, Siemens, Solna, Sweden)으로 유도도관(guiding catheter)과 혈관내경의 비율을 이용하여 최소혈관내경(minimal luminal diameter, MLD)을 측정하였다. 최소혈관내경의 QCA 측정은 중재기술 전, 후, 및 추적 관찰시 가장 작은 내경을 보이는 동일한

확장기 프레임에서 시행되었다. 관동맥조영술 상의 재협착은 추적관찰시 내경협착이 50% 이상인 경우로 정의하였다.

혈관내 초음파를 이용한 외부 탄성막(external elastic membrane, EEM), 혈관내경(lumen), 그리고 죽상반+중막(plaque+media, P+M)의 단면적(cross-sectional area, CSA) 측정 등은 기존의 방법을 이용하였다.<sup>9)10)</sup> EEM의 단면적은 외막(adventitia)의 경계를 기준으로 하여 측정하였다. 죽상경화반을 나타내는 죽상반+중막의 단면적(P+M CSA)은 EEM CSA에서 내강 CSA를 뺀 값으로 구하였다. 죽상반 부하정도(plaque burden)는  $100 \times (P+M \text{ CSA} / \text{EEM CSA})$ 로 계산하였으며 각각의 영상절편(image slice)마다 EEM과 내강의 단면적을 컴퓨터화된 면적측정 프로그램을 이용하여 측정하였다.

중재시술 후와 추적 관찰시 혈관내 초음파 연구는 동일한 부위에서 서로 짝지어진 혈관내 초음파 영상을 스텐트 변연부로부터 인접한 1, 2, 4 mm부위에서 얻어서 시행하였다(Fig. 1). 방사선 조사는 스텐트 근위부와 원위부의 손상 받지 않은 변연부 5 mm 이내에서 시행되었기 때문에 방사선 치료를 받은 군에서는 일반적인 풍선 확장성형술에 의해 손상 받은 스텐트 변연부 5 mm 이내에 있는 인접 분절도 충분히 방사선이 조사될 수 있었다. 그러므로 스텐트 변연부로부터 5 mm 이내에 있는 인접 분절에 지리적 결손(geographic miss)은 발생하지 않았다. 스텐트, 병변, 손상부위(injured segment), 그리고 방사선 조사된 분절(irradiated segment)의 평균 길이는 각각  $22.3 \pm 14.5$  mm,  $25.6 \pm 12.7$  mm,

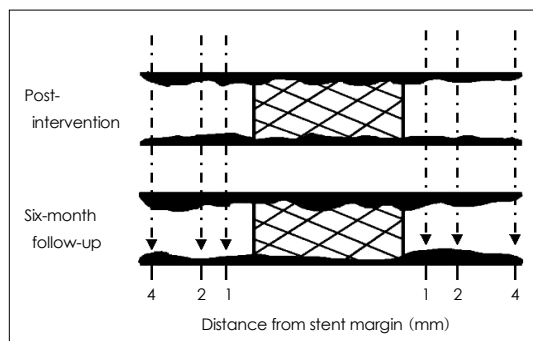
$31.2 \pm 8.4$  mm, 그리고  $37.6 \pm 11.2$  mm 였다. 대조군에서도 역시 스텐트 인접 분절이 관상동맥 풍선도자로 손상을 받았으며 이 세 부위의 평균값을 분석하였다. 모든 분절에서 다음과 같은 변수를 측정하였다. 1)  $\Delta \text{EEM CSA (mm}^2\text{)} = (\text{추적기간} - \text{중재시술 후}) \text{EEM CSA}$ , 2)  $\Delta \text{lumen CSA (mm}^2\text{)} = (\text{추적기간} - \text{중재시술 후}) \text{lumen CSA}$ , 3)  $\Delta \text{P+M CSA (mm}^2\text{)} = (\text{추적기간} - \text{중재시술 후}) \text{P+M CSA}$ , and 4)  $\Delta \text{plaque burden (\%)} = (\text{추적기간} - \text{중재시술 후}) \text{plaque burden}$ .

### 통계학적 분석

범주형 데이터는 빈도로 나타내었고, 연속형 데이터는 평균과 표준편차로 표현하였다. 변수 간의 비교는 Chi-square, Fisher's exact test 그리고 unpaired, paired t-test를 이용하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 정의하였다.

## 결 과

방사선 치료를 받은 환자군과 대조군 간에는 기본적인 임상적 특성에서 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다(Table 1). 두 군 간의 시술 결과와 관동맥조영술 상의 특성도 Table 2와 같으며 양군 간에 비슷한 결과를 보였다. 스텐트내 재협착으로 인한 완전폐쇄는 방사선 치료를 받은 군에서 10명(20%), 대조군에서 2명(22%)이 관찰되었다. 재협착 병변으로 방사선 치료를 받은 병변 중 28개 병변(56%)은 스텐트 내에 위치하



**Fig. 1.** The matching (post-intervention and follow-up) intravascular ultrasound images at the same site were acquired at 3 different sites beyond the stent : 1, 2, and 4 mm from the stent margin.

**Table 1.** Baseline clinical characteristics

	Radiation	Control	p
Number of patients	50	9	
Age (years)	56 (9)	57 (7)	0.425
Men	42 (84%)	7 (78%)	0.478
Systemic hypertension	19 (38%)	2 (22%)	0.306
Diabetes mellitus	13 (26%)	2 (22%)	0.588
Hypercholesterolemia ( $\geq 240$ mg/dL)	12 (24%)	2 (22%)	0.639
Cigarette smoking	31 (62%)	6 (67%)	0.552
History of previous myocardial infarction	8 (16%)	2 (22%)	0.478
Clinical presentation			0.643
Stable angina	17 (34%)	3 (33%)	
Unstable angina	33 (66%)	6 (67%)	

**Table 2.** Baseline angiographic characteristics and procedural results

	Radiation	Control	p
Number of lesions	50	9	
Coronary artery dilated			0.978
Left main	1 (2%)		
Left anterior descending	34 (68%)	6 (67%)	
Left circumflex	5 (10%)	1 (11%)	
Right	10 (20%)	2 (22%)	
Mean lesion length (mm)	25.6±12.7	23.1±6.6	0.487
Mean burr size (mm)	2.06±0.21	2.20±0.18	0.223
Burr-to-artery ratio	0.72±0.09	0.71±0.23	0.724
Reference vessel diameter (mm)	2.9±0.4	3.1±0.5	0.578
Minimal lumen diameter (mm)			
Pre-intervention	0.6±0.4	0.6±0.5	0.969
Post-intervention	2.7±0.4	2.9±0.5	0.235
Follow-up	2.3±0.6	1.6±0.8	0.040
Balloon-to-artery ratio	1.23±0.20	1.23±0.42	0.885
Pressure (atm)	9.1±3.8	10.7±3.2	0.164

였고 22개 병변(44%)은 스텐트 내외에 동시에 위치하였다. 대조군에서는 5개의 병변(56%)이 스텐트 내에 위치하였고 4개의 병변(44%)은 스텐트 내외에 동시에 위치하였다. 각 군에서 추가적인 스텐트 시술은 시행되지 않았으며 추적기간 동안 후기 혈전이나 스텐트 폐쇄는 없었다.

각 병변의 인접분절은 스텐트 근위부와 원위부의 두 개의 인접분절로 구분하였다. 방사선 치료를 받은 50명의 환자 100 인접분절과 9명의 대조군 18 인접분절을 측정하였다. 중재시술 후와 6개월 추적관찰시 연속적인 혈관내 초음파 비교는 방사선 치료를 받은 환자의 44개 병변, 88개 인접분절과 대조군의 7개 병변, 14개 분절에서 유용하게 측정될 수 있었다. 전체 102개의 분절 중, 10개의 방사선 조사 분절과 1개의 대조군 분절에서 만족스럽지 못한 혈관내 초음파 영상과(n=4), 방사선 조사 후와 추적기간 사이의 부적합한 혈관내 초음파 영상(n=1), 그리고 기술적 어려움(n=6) 등으로 인하여 분석을 시행하지 못하였고 본 연구에서 제외되었다. 따라서 결과적으로 78개 방사선 조사 분절과(38 근위부와 40 원위부) 13개의 대조군 분절(7 근위부와 6 원위부)이 혈관내 초음파 분석에 포함되었다. 관동맥조영술상 재협착은 방사선 치료를 받은 44명의 병변 중 5명

**Table 3.** Intravascular ultrasound data

	Radiation	Control	p
Number of segments	78	13	
Post-intervention			
EEM CSA (mm <sup>2</sup> )	13.8±4.1	14.1±4.5	0.797
Lumen CSA (mm <sup>2</sup> )	6.6±2.2	6.4±2.3	0.701
P+M CSA (mm <sup>2</sup> )	7.2±2.6	7.8±2.8	0.476
Plaque burden (%)	50±10	54±9	0.155
Follow-up			
EEM CSA (mm <sup>2</sup> )	14.1±4.1	13.1±4.6	0.492
Lumen CSA (mm <sup>2</sup> )	6.8±2.3	5.1±2.6	0.038
P+M CSA (mm <sup>2</sup> )	7.3±2.5	8.0±3.1	0.400
Plaque burden (%)	50±9	61±14	<0.001
Δ [(follow-up)-(post-intervention)]			
Δ EEM CSA (mm <sup>2</sup> )	0.3±0.7	-1.0±1.4	0.005
Δ Lumen CSA (mm <sup>2</sup> )	0.2±1.3	-1.3±0.8	<0.001
Δ P+M CSA (mm <sup>2</sup> )	0.1±0.9	0.3±1.2	0.664
Δ plaque burden (%)	-0±7	7±9	0.012

Δ : (follow-up)-(post-intervention), CSA : cross-sectional area, EEM : external elastic membrane, P+M : plaque+media

변(11.3%, 국소적 스텐트내 협착 2명변 및 변연부 협착 3명변)과 대조군 7명변 중 3명변(42.9%, 모두 미만성 스텐트내 재협착)에서 발생하였다(p=0.068). 재협착이 발생한 8명의 혈관내 초음파 결과도 본 연구에 포함되었다.

방사선 조사를 받은 분절에서, 외부 탄성막 단면적의 의미 있게 증가하였으나(p=0.002) 혈관내경 단면적(lumen CSA, p=0.234)과 죽상반+중막의 단면적(P+M CSA, p=0.420)은 양군 간에 의미 있는 차이가 없었다. 방사선 조사 군에서는 78분절 중 16분절(21%)에서 6개월 추적관찰시 외부 탄성막 단면적(EEM CSA)이 감소되었으나 62분절(79%)에서는 증가, 즉 혈관 확장이 관찰되었다. 또한 78분절 중 56분절(72%)에서는 혈관내경 단면적(lumen CSA)이 증가되었으며 26분절(33%)에서는 죽상반+중막의 단면적(P+M CSA)의 감소가 관찰되었다.

대조군 분절에서는, 외부 탄성막 단면적(EEM CSA, p=0.018)과 혈관내경 단면적(lumen CSA, p<0.001)의 의미 있는 감소가 관찰되었으나 죽상반+중막 단면적(P+M CSA)은 의미 있는 변화가 관찰되지 않았다. 대조군의 모든 분절에서 6개월 추적관찰시 외부 탄성막 단면적의 감소(혈관 수축)가 관찰되었다.

Table 3은 78 방사선 치료 분절과 13 대조군의 혈관내 초음파 변수를 비교한 것으로 중재시술 후 혈관내 초음파 변수들의 의미 있는 차이는 없었다. 그러나 6개월 추적관찰시 혈관내경 단면적은 방사선 치료군이 대조군에 비해 의미 있게 컸다( $6.8 \pm 2.3 \text{ mm}^2$  대  $5.1 \pm 2.6 \text{ mm}^2$ ,  $p=0.038$ ). 두 군 간의 의미 있는 변수의 차이는 다음과 같다 : 외부 탄성막 단면적 증가( $\Delta \text{EEM CSA}$ )는 방사선 치료군( $0.3 \pm 0.7 \text{ mm}^2$ )이 대조군( $-1.0 \pm 1.4 \text{ mm}^2$ )보다 많았으며( $p=0.005$ ) 혈관내경 단면적 증가( $\Delta \text{lumen CSA}$ )도 방사선 치료군( $0.2 \pm 1.3 \text{ mm}^2$ )이 대조군( $-1.3 \pm 0.8 \text{ mm}^2$ )보다 많았다( $p<0.001$ ). 그러나 두 군 간의 죽상반+중막 단면적 변화( $\Delta \text{P+M CSA}$ )는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(치료군  $0.1 \pm 0.9 \text{ mm}^2$  대 대조군  $0.3 \pm 1.2 \text{ mm}^2$ ,  $p=0.664$ ).

## 고 찰

본 연구에서는 추적 관찰시, 스텐트 재협착으로 방사선 치료를 받은 군에서 인접 분절의 의미 있는 혈관 확장장이 관찰된 반면 대조군에서는 의미 있는 혈관의 수축이 발생하였음을 관찰할 수 있었다.

### 대조군의 인접 분절에서의 변화

표적 병변 분절에서 Mintz 등<sup>11)</sup>은 스텐트 인접 병변의 재협착은 일차적으로 관상동맥의 혈관재형성(remodeling)에 의하여 발생한다고 보고하였다. 즉, 후기 혈관내경 손실(late lumen loss)은 조직증식을 의미하는 죽상반+중막 단면적(P+M CSA)의 증가(27%)보다 혈관의 수축을 의미하는 외부 탄성막 단면적의 감소(73%)와 더욱 연관성이 크다고 보고하였다. 그리고 스텐트내 병변에 대한 다른 혈관내 초음파 연구에서는 후기 혈관내경의 손실(late lumen loss)는 만성 위축(chronic recoil)이나 혈관의 재형성(remodeling)때문이 아니라 전적으로 신내막(neointimal) 조직 증식으로부터 야기된다고 보고하고 있다.<sup>4)5)</sup>

Hoffmann 등<sup>4)</sup>은 스텐트가 시술된 병변의 참조 분절은 스텐트 변연부로부터 먼 거리에서는 음성 재형성(negative remodeling, 외부 탄성막 단면적의 감소)이 지속적으로 진행되고 조직의 증식(P+M CSA의 증가)은 오히려 지속적으로 감소한다고 보고하였다. 한편 연속적인 참조 분절의 죽상반 부하정도(plaque burden)

는 스텐트 변연부 재협착의 중요한 예측 인자로 알려져 있다.<sup>3)</sup> 그러나 현재까지 스텐트 내 병변에 있어 스텐트 인접 분절의 연속적인 변화에 대하여 발표된 연구는 거의 없다. 본 연구에 의하면 대조군의 스텐트 인접 분절의 주요 변화는 후기 혈관내경 손실(late lumen loss) 때문이었으며 원인으로는 외부 탄성막 단면적(EEM CSA)의 감소와 죽상반+중막 단면적(P+M CSA)의 증가가 각각 77%와 23%를 차지하고 있다. 본 연구에서 스텐트 내 재협착 병변의 스텐트 인접 분절 변화의 소견은 Mintz 등<sup>11)</sup>에 의해서 발표된 스텐트가 시술되지 않은 병변에서의 표적 병변 분절의 변화와 유사하며 Hoffmann 등<sup>4)</sup>에 의해서 발표된 스텐트가 삽입된 병변에 있어서 참조 분절의 변화와 유사하다.

### 방사선 치료군에서의 인접 분절의 변화

재협착을 예방하기 위해서 방사선 치료가 이용되면서 풍선 등으로 내막 손상을 받은 부위(손상 분절)의 전체를 방사선으로 치료해야 할 필요가 생겼다. 그리고 미만성 스텐트내 재협착 병변을 방사선 치료 시에는 스텐트 변연부로부터 5 mm 이내의 스텐트가 없는 인접 분절이 충분히 방사선에 노출될 수가 있게 된다. 따라서 방사선 치료시 스텐트 내 재협착 병변과 스텐트가 없는 인접 분절의 관계는 스텐트가 없는 일차 병변에서의 표적 병변의 관계와 일부 유사하다. 이전에 베타 방사선 치료를 받은 26개의 스텐트가 없는 일차 병변에 대한 혈관내 초음파 연구에서는 중재시술 후와 6개월 추적관찰 기간 사이에 외부 탄성막 단면적의 변화( $\Delta \text{EEM CSA}$ ), 혈관내경 단면적의 변화( $\Delta \text{lumen CSA}$ ), 그리고 죽상반+중막 단면적의 변화( $\Delta \text{P+M CSA}$ )가 의미 있게 발생하지 않음을 보고하고 있다.<sup>12)</sup> 그러나 베타-방사체(emitting)<sup>90</sup>Sr을 이용한 Beta Energy Restenosis Trial(BERT)-1.5의 혈관내 초음파 분석에서는 스텐트가 없는 일차 병변에 대한 베타 방사선 치료와 풍선 확장성형술 후 기하학적 혈관 재형성(geometric vascular remodeling)의 개념을 제시하였다.<sup>13)</sup> 기하학적 혈관 재형성에 대한 혈관내 초음파 소견은 다음과 같다 : 방사선 조사를 받은 분절에서는 외부 탄성막 용적(EEM volume)이 증가하였고 혈관내경 용적(lumen volume)은 변화가 없었으나, 방사선 조사의 가장자리 분절에서는 외부 탄성막 용적의 변화 없이 혈관내경 용적(lumen volume)의 감소와 죽상반+중막 용적(P+M

volume)의 증가가 있었다. 본 연구에서 방사선 조사를 받은 분절의 혈관내 초음파 분석은 BERT-1.5의 혈관내 초음파 분석과 유사한 조건을 보였다. 즉, 혈관내경 단면적(lumen CSA)의 의미 있는 변화는 없었고 외부 탄성막 단면적의 의미 있는 증가는 있었다. 또한 본 연구는 외부 탄성막 단면적의 연속적인 변화의 방향과 중요성을 분명히 보여주었는데, 방사선 조사를 받은 분절에서의 외부 탄성막 단면적은 의미 있게 증가하였으나 ( $\Delta$ EEM CSA 0.3 mm<sup>2</sup>, 혈관 확장), 대조군에서의 외부 탄성막 단면적은 의미 있게 감소( $\Delta$ EEM CSA -1.0 mm<sup>2</sup>, 혈관 수축)하였다. 이는 풍선도자의 과도한 팽창으로 인해 발생한 혈관 손상이 외막의 염증 반응(adventitial inflammation)을 야기시켜 일차 병변의 혈관 수축의 결과로 나타날 수 있기 때문이다.<sup>14)15)</sup> 이 현상은 스텐트내 재협착 병변의 인접 분절에도 적용될 수 있다. 따라서 본 연구에는 스텐트 변연부로부터 5 mm 이내의 스텐트가 없는 인접 분절의 동맥 재형성(remodeling)에 대해서도 베타 방사선이 유용한 효과를 나타냄을 보여주고 있다. 방사선 치료에 의한 이러한 양성 재형성(positive remodeling)의 장점은 풍선 손상 후에 섬유성 반흔(fibrotic scar) 형성에 영향을 주는 외막내 알파-평활근 액틴(smooth muscle actin)의 발현이나 외막(adventitia)이나 중막(media) 내의 세포 증식의 억제 등에 의해서 일부 설명될 수 있겠다.<sup>16)</sup>

스텐트가 없는 일차 병변의 베타-방사선 치료에 대한 이전 혈관내 초음파 연구는 21개 병변 중 외측 탄성막(EEM) 용적의 증가가 76%, 내강 용적(lumen volume)의 증가가 48%에서 발생하였다고 보고하고 있다.<sup>13)</sup> Condado 등<sup>17)</sup>에 의하면 관동맥조영술을 이용한 연구에서 감마 방사선으로 치료 받은 22명의 환자 중 45%에서 음성 후기 손실(negative late loss)이 있었다고 보고하고 있다. 즉, 추적관찰시 혈관 내경이 오히려 증가하였다는 연구이다. 본 연구에서도 인접 분절 혈관 확장의 빈도는 이전 혈관내 초음파 연구에서 스텐트가 없는 일차 병변에서의 빈도와 유사하였다.<sup>13)</sup> 그러나 본 연구에서는 내강 확장의 빈도(72%)는 이전 혈관내 초음파 연구나 관동맥조영술 연구에서 보였던 빈도(45~48%)보다 높게 관찰되었다.<sup>13)17)</sup> 이러한 혈관 내강 확장 빈도의 차이는 죽상반+중막 단면적(P+M CSA)의 감소, 즉 죽상반 감소가 많은 것으로부터 기인된다고 볼 수 있다. 이전 베타 방사선 치료를 이용한 혈관

내 초음파 연구에서는 스텐트가 없는 일차 병변 21개 중 9.5%인 2개에서만 죽상반 감소(plaque reduction)가 발생하였음을 보고하였다.<sup>13)</sup> 그러나, 본 연구에서는 방사선 치료를 받은 78개 분절 중 33%인 26개 분절에서 죽상반+중막 단면적(P+M CSA)의 감소가 관찰되었다.

이전 혈관내 초음파 연구와 본 연구의 이러한 차이는 방사선원(<sup>188</sup>Re 대 <sup>90</sup>Sr)을 포함한 방사선 치료 방법의 차이, 방사선 조사량(방사선원으로부터 1.0 mm에 15 Gy 조사 대 2 mm에 각각 12, 14, 16 Gy를 조사)의 차이, 그리고 방출 시스템(delivery system) (self-centering system 대 non-centering system)의 차이 등에 의한 것으로 일부 설명할 수 있겠다. 액상 <sup>188</sup>Re로 채워진 풍선도자를 사용한 본 연구에서는 12%의 낮은 표적 병변 재협착률이 관찰되어 장치 양호한 장기 임상 성적을 나타내리라 기대하고 있다. 본 연구에서의 방사선 용량(방사선원으로부터 1.0 mm에 15 Gy)은 이전 연구(풍선 표면으로부터 0.5 mm에 15 Gy)에서 보다 높은 경향이 있으며<sup>18)</sup> 본 연구에서 죽상반 감소가 많았던 사실과 일부 연관되어 있을 것으로 사료된다.

## 연구의 제한점

본 연구에도 몇 가지 제한점은 있다. 첫째, 본 연구는 무작위 위약-대조군 연구가 아니며 둘째, 연구에 포함된 환자의 수가 적어 임상적 관련성을 주장하기에 어려움이 있을 수 있다. 특히, 대조군의 수가 상대적으로 적었다는 점은 문제점으로 지적될 수 있겠다. 셋째, 본 연구는 <sup>188</sup>Re-MAG<sub>3</sub>로 채워진 풍선도자를 이용한 베타 방사선 치료로 시행하였으므로 방사선원, 방출 방법, 중재기술 장치 등을 다른 종류로 사용한 이전 연구들과 비교하는데 어려움이 있을 수 있다. 넷째, 회전 죽상반 절제술(rotational atherectomy)은 부가적인 손상을 피하기 위해 병변 내에서만 조심스럽게 시행되었지만 몇몇 예에서는 병변의 원위부에 손상을 입혔을 가능성을 완전히 배제할 수 없다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

스텐트내 재협착 환자에서 스텐트 인접분절에 대한 베타-방사선 치료의 효과에 대해서는 아직 충분한 분석

이 이루어 지지 않고 있다. 이에 저자들은 스텐트내 재협착 병변에 대해  $^{188}\text{Re-MAC}_3$ 로 채운 풍선도자를 이용하여 방사선 치료를 시행하고 혈관내 초음파로 결과를 분석하였다.

#### 방 법 :

관동맥내 방사선 치료를 받은 50명의 환자와 9명의 대조군 환자를 대상으로 혈관내 초음파를 이용하여 스텐트 인접분절(nonstented adjacent segments)에 대한 베타-방사선 치료의 영향을 비교하였다. 대조군과 방사선 치료를 받은 군들 사이에 외부 탄성막(external elastic membrane, EEM), 혈관내강(lumen), 그리고 다른 혈관내 초음파상 변수들의 변화를 비교하였다.

#### 결 과 :

외부 탄성막 면적의 변화( $\Delta\text{EEM area}$ )는 방사선 치료군에서  $0.3 \text{ mm}^2$ , 대조군에서  $-1.0 \text{ mm}^2$  였으며( $p=0.005$ ), 혈관내강 면적의 변화( $\Delta\text{lumen area}$ )는 각각  $0.2 \text{ mm}^2$ 와  $-1.3 \text{ mm}^2$ ( $p<0.001$ ) 였다.

#### 결 론 :

방사선 치료를 받은 스텐트 인접 분절(nonstented adjacent segments)에서는 대조군과 비교하여 의미 있는 혈관의 확장이 발생하였다.

**중심 단어 :** 혈관내 초음파 ; 스텐트 ; 죽상반 ; 방사선 치료

### REFERENCES

- Ikari Y, Hara K, Tamura T, Saeki F, Yamaguchi T. Luminal loss and site of restenosis after Palmaz-Schatz coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 1995;76:117-20.
- Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz PE, Baim DS. Mechanism of restenosis and redilatation within coronary stents: quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1166-74.
- Hoffmann R, Mintz GS, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Popma JJ, Leon MB. Serial intravascular ultrasound predictors of restenosis at the margins of Palmaz-Schatz stents. *Am J Cardiol* 1997;79:951-3.
- Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AP, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanism on in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-54.
- Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, Theisen K. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents: in-stent intimal hyperplasia without significant reference segment response. *Circulation* 1997;95:363-70.
- Waksman R, White LR, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB. Intracoronary  $\gamma$ -radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-71.
- Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon MB, Kent KK. Intracoronary  $\beta$ -radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:1895-8.
- Park SW, Hong MK, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Kim JJ, Park SJ. Treatment of diffuse in-stent restenosis with rotational atherectomy followed by radiation therapy with a rhenium-188-mercaptoacetyltriglycine-filled balloon. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:631-7.
- Tobis JM, Mallery J, Mahon D, Lehmann K, Zalesky P, Griffith J, Gessert J, Moriuchi M, McRae M, Dwyer ML, Grep N, Henry WL. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo: analysis of tissue characteristics with comparison to in vivo histologic specimens. *Circulation* 1991;83:913-26.
- Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR Jr, Tajik AJ, Yock PG. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:145-54.
- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
- Meerkin D, Tardif JC, Crocker IR, Arsenaault A, Joyal M, Lucier G, King SB 3rd, Williams DO, Serruys PW, Bonan R. Effects of intracoronary  $\beta$ -radiation therapy after coronary angioplasty: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999;99:1660-5.
- Sabaté M, Serruys PW, van der Giessen WJ, Ligthart JM, Coen VL, Kay IP, Gijzel AL, Wardeh AJ, den Boer A, Levendag PC. Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and  $\beta$ -radiation therapy: a three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999;100:1182-8.
- Isner JM. Vascular remodeling: honey, I think I shrunk the artery. *Circulation* 1994;89:2937-41.
- Anderson HR, Maeng M, Thorwest M, Falk E. Remodeling rather than neointimal formation explains luminal narrowing after deep vessel wall injury: insight from a porcine coronary (re)stenosis model. *Circulation* 1996;93:1716-24.
- Wilcox JN, Waksman R, King SB 3rd, Scott NA. The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:789-96.
- Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-32.
- Höher M, Wöhrle J, Wohlfrom M, Hanke H, Voisard R, Osterhues HH, Kochs M, Reske SN, Hombach V, Kotzerke J. Intracoronary  $\beta$ -irradiation with a liquid  $^{188}\text{Re}$ -filled balloon: six-month results from a clinical safety and feasibility study. *Circulation* 2000;101:2355-60.